Aus dem städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin
(I. innere Abteilung: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. G. Klemperer).

Zur Diagnostik

der

metastatischen Knochenmarkstumoren

aus dem Blutbefund.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

vorgelegt von

Johannes von Roznowski.

Tag der Promotion: 4. August 1914.

Berlin 1915.
Druck von L. Schumacher, N. 4.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan:
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Passow.

Referent:
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus.

Sonderabdruck aus der Zeitschrift für klin. Medizin. 81. Bd. H. 5 u. 6.

Unerwartet wird bisweilen bei der Sektion sehr kachektischer Menschen eine generalisierte Geschwulstbildung im Knochenmark festgestellt, die im Leben nicht diagnostiziert worden war, weil keinerlei Symptome darauf hinzuweisen schienen.

In der Tat kann die Diagnose der multiplen Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren bisweilen grosse Schwierigkeiten machen. In Fällen, wo bei der bestehenden oder auch bei einer früheren Erkrankung ein Primärtumor diagnostiziert, eventuell operativ entfernt worden ist, und wo jetzt fortschreitende Anämie und Kachexie, Knochenschmerzen, Knochenauftreibungen, Spontanfrakturen auftreten, liegt die Diagnose Knochenmetastasen auf der Hand.

Uebrigens ist dabei zu berücksichtigen, dass ein langes Zurückliegen der Operation des Primärtumors und ein jahrelanges Freigebliebensein von Rezidiven die Diagnose Metastasenbildung im Knochensystem nicht unwahrscheinlich macht. Es sind Fälle bekannt, wo 7 bis 8 Jahre und noch länger nach Mammaamputationen wegen Karzinom die ersten Symptome von Knochenmetastasen in Erscheinung getreten sind (Petrén, Ritchie und Stewart, Bruns).

In anderen Fällen, wo weder früher noch bei der jetzigen Erkrankung ein Tumor festgestellt werden konnte, liegt die Annahme metastatischer Knochenmarksgeschwülste nicht so nahe. Während nämlich die Metastasenbildung maligner Tumoren in den anderen Organen doch meist erst erfolgt, wenn der Primärtumor schon eine gewisse Grösse erreicht hat, kann ausgedehnte Metastasierung im Skelettsystem oft schon erfolgen, wenn der Primärtumor noch ganz jung ist. Recklinghausen teilte einen Fall mit, wo bei der Sektion multiple Knochenmarkstumoren gefunden wurden, ohne dass zunächst ein Primärtumor aufzufinden war. Nur das geübte Auge des Prosektors entdeckte auf der Schnittfläche der Prostata eine kleine Stelle von etwas abweichender Färbung. Erst die mikroskopische Untersuchung ergab die Diagnose: Prostatakarzinom mit multiplen Knochenmarksmetastasen.

Ferner kann die Diagnose dadurch sehr erschwert werden, dass die von Metastasen durchsetzten Knochen äusserlich oft gar keine Veränderungen aufweisen; die Metastasenbildung bleibt lediglich auf die Markhöhle beschränkt. Auch Knochenschmerz kann vollständig fehlen. In einem von Schleip veröffentlichten Falle ergaben sich bei der Sektion ausgedehnte Tumormassen in Wirbelsäule, Rippen, Sternum, rechter Clavicula und Beckenknochen, ohne dass im Leben — abgesehen vom Blutbefund — irgendwelche Symptome vorhanden gewesen wären, die die Aufmerksamkeit auf eine Skeletterkrankung gelenkt hätten. Es wird ausdrücklich hervorgehoben, dass nirgends Druckempfindlichkeit bestand, und dass selbst starkes Beklopfen der Knochen, die sich später von Metastasen durchsetzt zeigten, schmerzlos war.

Von grosser Bedeutung für die Diagnose „multiple, metastatische Knochenmarkstumoren" ist ein charakteristischer Blutbefund. In der grossen Mehrzahl der in der Literatur veröffentlichten Fälle wird als einzige Angabe über das Verhalten des Blutes „Anämie" erwähnt, oder es wird angegeben, das Blutbild sei ein der perniziösen Anämie ähnliches.

In der Tat findet sich fast immer ziemlich starke Anisozytose, auch Poikilozytose; hin und wieder sieht man hämoglobinreichere und polychromatophile, bisweilen auch basophil punktierte rote Blutkörperchen. Oft sind Erythroblasten, in manchen Fällen sogar in auffallend reichlichen Mengen — Normoblasten und seltener Megaloblasten — vorhanden. Meist jedoch bleibt, im Gegensatz zum Blutbefund bei der perniziösen Anämie, der Färbeindex unter 1; die roten Blutkörperchen sind hämoglobinarm oder wenigstens nicht hyperchrom. Ein ständiges Sinken ihrer Anzahl wurde in allen Fällen, die längere Zeit beobachtet werden konnten, festgestellt.

Das Verhalten der Leukozyten ist, was ihre Zahl betrifft, sehr verschieden. Während in manchen Fällen Leukopenie beobachtet worden ist — Kurpjuweit und ferner Harrington und Kennedy haben in einigen Fällen nur 2500 Leukozyten im Kubikmillimeter gezählt —, war in der Mehrzahl der Fälle eine Hyperleukozytose vorhanden. In der Regel bleibt die Zahl der Leukozyten zwischen 10000 und 30000; es kann jedoch auch zu sehr hohen Werten kommen, wie die Fälle von Kast und von Dieballa und Entz beweisen, wo das eine Mal 114000 bzw. 120000, das andere Mal 112000 Leukozyten gezählt worden sind. Auf die Art der Tumoren kommt es dabei nicht an; sowohl bei Karzinomen, als auch bei Sarkomen — den beiden hauptsächlichsten Vertretern der malignen Tumoren, die Knochenmetastasen machen — kann bald Leukopenie bald Leukozytose auftreten.

Die polymorphkernigen Leukozyten sind meist in annähernd normalen Prozentzahlen vorhanden; sie zeigen im allgemeinen wenig gelappte Kerne.

Es ist also eine Verschiebung des Blutbildes nach links in Arnethschem Sinne vorhanden. In bezug auf die Lymphozyten sind meist keine gröberen Veränderungen vorhanden. Eosinophile und Mastzellen sind fast immer vermindert an Zahl.

Wichtig ist das Auffinden von Myelozyten im Blute in grösserer Zahl. In Fällen von ausgedehnterer Metastasenbildung im Knochenmark sind Mengen von 11—17 pCt. beobachtet worden.

Eine Reihe von Autoren sind zu dem Schluss gekommen: Treten mit dem Symptomenbild einer schweren Anämie Myelozyten in grösserer Zahl im Blute auf, so spricht das für das Bestehen maligner Knochenmarkstumoren. Im übrigen aber weichen ihre Befunde vielfach von einander ab.

1901 hat H. Hirschfeld[1]) die Fälle von Knochenmarkstumoren aus der Literatur gesammelt, bei denen Angaben — vielfach allerdings nur ungenaue — über den Blutbefund gemacht waren, und drei eigene Beobachtungen veröffentlicht. Er kommt zu dem Schluss: Eins der wesentlichsten Symptome von Knochenmarkstumoren grösserer Ausdehnung ist schwere Anämie. In der Regel tritt eine Vermehrung der Leukozyten auf, und es finden sich pathologische Formen im Blute; nämlich Myelozyten, grosse mononukleäre Leukozyten, Cornilsche Zellen und polymorphkernige Leukozyten ohne Granulationen. Stets ist eine Verminderung der eosinophilen Zellen vorhanden. Das Knochenmark besitzt weitgehende Regenerationsfähigkeit. In Fällen jedoch, wo es infolge allzu grosser Raumbeschränkung durch ausgedehnte Metastasenbildung nicht mehr imstande ist, in normaler Weise zu funktionieren, kann vikariierend eine myeloide Umwandlung der Milz eintreten. „Zurzeit erscheint es noch nicht möglich, auf Grund des Blutbefundes allein die Diagnose zu stellen.“

Kurpjuweit[2]) hat 1903 in ähnlicher Weise eine zusammenfassende Arbeit über Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren veröffentlicht, und aus drei eigenen und zehn Fällen der Literatur den Schluss gezogen: Auch wenn kein Primärtumor konstatiert werden kann, so muss die Diagnose maligner Tumor mit Knochenmarksmetastasen gestellt werden, falls bei bestehender schwerer Anämie mit Poikilozytose, Polychromatophilie und Erythroblasten Myelozyten in Mengen von mehreren Prozenten auftreten. In Fällen von ausgedehnterer Metastasenbildung im Mark zeigen Milz, Leber und Lymphdrüsen Zellelemente, wie sie nur dem Knochenmark zukommen; also wird anzunehmen sein, dass diese Organe bei Behinderung der Blutbildung im Knochenmark dessen Aufgabe übernehmen.

1) Hans Hirschfeld, Ueber Blutbefunde bei Knochenmarkstumoren. Fortschr. d. Med. 1901. Bd. 19. Nr. 29.

2) O. Kurpjuweit, Zur Diagnose von Knochenmarksmetastasen bei malignen Tumoren aus dem Blutbefund. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 77. S. 553.

Eine ziemlich stark abweichende Ansicht hat Schleip[1]) ausgesprochen. Er fand ausser der auch von den anderen Autoren beschriebenen Anämie mit Myelozyten in grösserer Zahl in zwei von seinen drei Fällen „abnorme Zellen“ im Blut, die „in direktem Zusammenhang mit den Knochenmarkstumoren stehen“, d. h. also offenbar als Geschwulstzellen aufgefasst werden. Sie werden beschrieben als zum Teil sehr grosse Zellen (bis 25 μ Durchmesser) mit voluminösem, schwach basophilem Protoplasma ohne Granula und relativ grossem, rundem oder ovoidem, chromatinreichem Kern von lockerer, oft etwas gelappter Struktur. Die Zahl dieser „abnormen Zellen“ stieg in einem Falle bis auf 54,3 pCt. bei 6900 Leukozyten im Kubikmillimeter.

Ob diese Zellen in der Tat als Geschwulstzellen aufgefasst werden dürfen, erscheint doch sehr zweifelhaft. Sicherlich werden in Fällen von malignen Knochenmarkstumoren auch Geschwulstzellen im Blute vorhanden sein. Ihr Auffinden im Blutausstrichpräparat wird jedoch nur als ein glücklicher Zufall zu bezeichnen sein. Denn einmal ist die Beurteilung isolierter Tumorzellen sehr schwierig und andrerseits bleiben sie ja im strömenden Blut selten intakt. Vor allen Dingen wird man aber eine solche Ueberschwemmung des Blutes mit Tumorzellen — 54,3 pCt. bei 6900 Leukozyten wären rund 3700 Geschwulstzellen in 1 cmm Blut — nicht annehmen können. Selbst bei 1 pCt. Tumorzellen auf 8000 weisse Blutkörperchen im Kubikmillimeter wären 4000 Tumorzellen in jedem Blutstropfen (1 ccm = 20 Tropfen gerechnet). Es müssten also, gleichmässige Verteilung vorausgesetzt, ungeheure Mengen von Geschwulstzellen im Blute kreisen. Das Auffinden von Zellen, die in direktem Zusammenhang mit der Geschwulst stehen, erscheint demnach für die Diagnostik der Knochenmarkstumoren nicht verwertbar; man müsste denn die in neuester Zeit bei anderen, hauptsächlich Bluterkrankungen hin und wieder zu diagnostischen Zwecken ausgeführte Punktion des Knochenmarks anwenden.

Ehrlich und Grawitz[2]), ferner Israel und Leyden[3]) haben ebenfalls in Fällen von metastatischen Knochenmarkstumoren abnorme Zellen im Blute gefunden; dieselben werden jedoch nicht als Geschwulstzellen aufgefasst. In dem einen Falle wird angenommen, dass es Knochenmarkselemente seien, im anderen Falle wird ihre Aetiologie nicht genauer erörtert.

Andere Autoren sind zu ganz ähnlichen Resultaten gekommen, wie Hirschfeld oder Kurpjuweit. Erwähnt seien die Arbeiten von Epstein[4]),

---

1) K. Schleip, Zur Diagnose von Knochenmarkstumoren aus dem Blutbefund. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59. S. 261.

2) Charité-Annalen. Bd. 5. S. 198.

3) Berliner klin. Wochenschr. 1890. S. 231.

4) Zeitschr. f. klin. Med. 1896. Bd. 30. S. 121.

Braun[1]), Frese[2]), Kast[3]), Rotky[4]), Harrington-Teacher[5]), Roman[6]) und Harrington-Kennedy[7]).

Auch in zwei der im Krankenhaus Moabit in letzter Zeit beobachteten vier Fälle von multiplen Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren, über deren Krankheitsgeschichte in dieser Arbeit berichtet werden soll, war derselbe Blutbefund vorhanden. In dem einen Falle handelte es sich um eine 53 Jahre alte Frau, welcher 7 Jahre vor dem Auftreten der ersten Zeichen von metastatischen Knochenmarkstumoren die linke Mamma wegen Karzinom amputiert worden war; der andere Fall betrifft einen 18jährigen jungen Mann mit periostalem Sarkom des rechten Oberschenkels.

Zur besseren Uebersicht mögen eine Anzahl der bereits veröffentlichten Blutbefunde bei metastatischen Knochenmarkstumoren in Form einer Tabelle angeführt werden (vgl. S. 8 u. 9).

Es sind nur die Fälle verzeichnet, bei denen genaue Angaben über das prozentuelle Verhältnis der Leukozyten vorliegen.

1. Frau E. R., 51 Jahre alt, aufgenommen am 21. 3. 1912. Die Mutter der Pat. ist an Leberkrebs gestorben. 1905, also vor 7 Jahren, wurde der Pat. die linke Mamma wegen einer bösartigen Geschwulst amputiert. Seit etwa 9 Wochen Schmerzen in beiden Hüftgelenken, besonders stark auf der rechten Seite.

Status bei der Aufnahme: Graziler Körperbau, schlechter Ernährungszustand, blasse Hautfarbe. Ueber die linke Brustseite, schräg nach der Achselhöhle verlaufende Narbe; die linke Mamma fehlt.

Cor: Dämpfung normal begrenzt; über allen Ostien systolisches Geräusch, besonders deutlich über der Pulmonalis. II. Ton an der Herzspitze etwas paukend.

Pulmones: normale Grenzen, gute respiratorische Verschieblichkeit, kein pathologischer Auskultations- oder Perkussionsbefund.

Abdomen: Epigastrium auf Druck etwas empfindlich; Milz ist palpabel und ziemlich druckschmerzhaft, sie überragt fingerbreit den Rippenbogen.

Urin, Stuhl, Magensaft: ohne Besonderheiten.

Nervensystem: kein pathologischer Befund.

29. 3. Blutbefund: 45 pCt. Hämoglobin, 3000000 Erythrozyten, 9000 Leukozyten. Der gefärbte Blutausstrich zeigt ziemlich viel Erythroblasten, Anisozytose und Poikilozytose der roten Blutkörperchen; von den weissen Blutkörperchen sind:

Polymorphkernige Neutrophile .	40,5 pCt.
Eosinophile	3,0 „
Lymphozyten	42,5 „
Grosse Mononukleäre	9,0 „
Myelozyten	5,0 „

Auf dem Röntgenbilde zeigt sich die Flexura coli lienalis sehr tief liegend, durch einen Tumor nach unten gedrängt; „doch scheint an dieser Stelle keine Passagestörung im Darm vorzuliegen“.

---

1) Wiener med. Wochenschr. 1896. S. 481.
2) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. Bd. 68. S. 387.
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 76. S. 48.
4) Prager med. Wochenschr. 1906. Nr. 3.
5) Glasgow medical journal. April 1910.
6) Zieglers Beiträge. 1912. Bd. 53. S. 69.
7) The Lancet. 8. Februar 1913.

Nr.	Autor	Alter und Geschlecht des Patienten	Primärtumor	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten im cmm	Färbeindex	Leukozyten im cmm
1	Frese, 1900. Fall II.	28 Jahre, weiblich.	Pyloruskarzinom.	21	900 000	1,17	9 220
		1 Tag ante mortem.		12	681 000	0,86	10 150
2	Hirschfeld, 1901. Fall II.	63 Jahre, weiblich.	Uteruskarzinom.	20	1 000 000	1,00	30 000
3	Kast, 1903.	56 Jahre, männlich.	Peniskarzinom.	55	3 150 000	0,87	114 000
		1 Tag ante mortem.		—	3 020 000	—	120 000
4	Kurpjuweit, 1903. Fall I.	34 Jahre, weiblich.	Pyloruskarzinom.	25	1 825 000	0,69	9 100
		1 Tag später.		20	718 000	1,43	6 700
5	Fall II.	17 Jahre, weiblich.	Multiple Knochensarkome.	20	2 560 000	0,39	2 500
6	Fall III.	51 Jahre, weiblich.	Gallenblasenkarzinom.	53	3 250 000	0,84	22 700
		1 Tag ante mortem.		50	3 200 000	0,78	26 600
7	Fall IV.	42 Jahre, männlich.	Magenkarzinom.	60	4 320 000	0,70	19 700
8	Schleip, 1906. Fall I.	32 Jahre, männlich.	Magenkarzinom.	40	2 328 000	0,83	12 600
		1 Tag ante mortem.		40	1 984 000	1,03	16 400
9	Fall II.	34 Jahre, männlich.	Appendixkarzinom.	105	4 452 000	1,17	7 600
10	Fall III.	57 Jahre, weiblich.	Multiple Knochensarkome.	60	3 104 000	0,97	3 600
		7 Monate später.		70	3 792 000	0,93	—
		10 Monate später.		50	2 608 000	0,96	6 900
11	Harrington und Teacher, 1910.	64 Jahre, weiblich.	Magenkarzinom.	35	1 600 000	1,09	14 000
		8 Tage später.		42	1 900 000	1,10	8 000
		6 Tage ante mortem.		35	1 800 000	0,90	8 000
12	Roman, 1912.	27 Jahre, männlich.	Retinagliom.	67	4 362 000	0,77	6 800
13	Harrington und Kennedy, 1913.	52 Jahre, männlich.	Magenkarzinom.	62	2 751 000	1,05	2 500
		14 Tage später.		56	2 525 000	1,12	10 000
14	Dieballa und Entz, 1913.	17 Jahre, weiblich.	Pleurasarkom.	41	2 608 000	0,79	112 600
In dieser Arbeit: Frau E. R., 41 Jahre alt. Mammakarzinom.		29. 3. 1912		45	3 000 000	0,75	9 000
		16. 4. und 3. 5. 1912		40	3 200 000	0,63	5 000
		16. 6. 1912		—	4 200 000	—	3 000
		1. 7. 1912		55	2 570 000	1,08	4 800
		22. 9. 1912		45	1 660 000	1,36	3 100

Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Eosinophile pCt.	Lymphozyten grosse pCt.	Lymphozyten kleine pCt.	Grosse Mononukleäre pCt.	Uebergangsformen pCt.	Myelozyten pCt.	Mastzellen pCt.
64,5	1,0	15,0		11,0	—	8,0	0,5
—	—	—	—	—	—	—	Granulationslose Polynukleäre
78,8	0,5	4,6	4,6	—	—	11,0	0,5
—	—	—	—	—	—	—	
94,49	0,42	0,58	1,58	0,16	—	1,09	1,68
48,4	1,0	12 2	19,2	1,6	6,6	11,0	
42,5	1,2	15,3	21,7	3,0	7,5	8,7	Mastzellen 0,1
33,0	0,5	6,5	19,0	29,0	—	12,0	
62,5	2,0	23,5		12,0	—	—	
29,5	1,5	46,5		11,5	—	17,0	
86,1	0,7	6,2		3,0	—	4,0	
82,0	1,2	8,2		—	2,9	0,8	„Abnorme Zellen“ 4,9
58,82	—	20,59		—	1,77	7,06	11,76
58,6	0,8	35,1		1,6	3,9	0,7	
57,3	4,2	26,7		—	10,5	—	
41,2	4,9	37,0		—	6,2	—	Türksche Reizungszellen
31,0	—	11,42		—	0,86	1,85	0,57
63,0	0,7	16,7		18,8		0,8	
52,2	0,6	13,8		28,2		5,0	
59,0	0,1	13,5		25,5		1,25	
44,0	1,5	39,0	8,0	7,0	1,0	—	Myeloblasten 1,0
56,4	1,6	4,8	19,6	14,0	—	1,2	2,4
91,0	—	1,8	1,2	4,8	—	1,0	0,2
82,8	0,7	3,6		2,3		10,05	0,1
40,5	3,0	42,5		9,0		5,0	
30,5	2,7	51,3		9,7		5,5	
39,7	0	44,8		12,1		3,4	
35,9	4,0	50,4		3,2		6,5	
41,5	2,1	47,6		4,5		4,3	

3. 4. Punktion des Milztumors ergibt myeloide Umwandlung der Milz ziemlich hohen Grades.

Damit schien die Diagnose: Myelämie — aleukämische Myelose —, an die man wegen Milztumor, Erythroblasten und Myelozyten gedacht hatte, gesichert[1]).

16. 4. Blutbefund: 40 pCt. Hämoglobin, 3200000 Erythrozyten, 5000 Leukozyten.

3. 6. Von den weissen Blutkörperchen sind:

Polymorphkernige Neutrophile .	30,5 pCt.
Eosinophile	2,7 „
Lymphozyten	51,3 „
Grosse Mononukleäre	9,7 „
Myelozyten	5,5 „

Erythroblasten sind noch reichlich im Blutabstrich vorhanden.

Unter Arsenbehandlung tritt erhebliche Besserung im Befinden der Pat. ein, so dass sie am 16. 6. gebessert entlassen werden kann.

16. 6. Blutbefund: 4200000 Erythrozyten, 3000 Leukozyten.

Von den weissen Blutkörperchen sind:

Polymorphkernige Neutrophile .	39,7 pCt.
Eosinophile	0 „
Lymphozyten	44,8 „
Grosse Mononukleäre	12,1 „
Myelozyten	3,4 „

Anisozytose und Poikilozytose der roten Blutkörperchen unverändert; Erythroblasten seltener.

15. 8. Pat. hat in der Zwischenzeit 12 Pfund an Gewicht abgenommen. Sie fühlt sich jetzt sehr elend und matt. Die Schmerzen sind heftiger geworden, sie sind jetzt in fast allen Knochen, besonders stark in den Schultern und im Brustkorb. Daher wiederum Aufnahme in das Krankenhaus.

Status wie am 21. 3.

16. 8. Blutbefund: 40 pCt. Hämoglobin, 3200000 Erythrozyten, 4400 Leukozyten.

19. 8. In der Nacht hat sich die Pat. mit einem Ruck von der linken auf die rechte Seite herumgeworfen; dabei hat sie einen heftigen Schmerz im rechten Schlüsselbein empfunden und ein lautes knackendes Geräusch gehört.

Befund: Fraktur der rechten Clavicula.

Röntgenbild: „Karzinommetastasen in den Thoraxknochen; Spontanfraktur der rechten Clavicula.“

Jetzt wurde natürlich die Diagnose: Myelämie verlassen; das Blutbild war durch das Vorhandensein multipler Knochenmarkstumoren erklärt.

23. 8. Röntgenbild: „Karzinommetastasen des Kreuzbeins, Oberschenkel und Knie frei.“

30. 8. Reaktion auf Bence-Jonesschen Eiweisskörper im Urin: negativ.

22. 9. Blutbefund: 45 pCt. Hämoglobin, 1660000 Erythrozyten, 3100 Leukozyten.

Von den weissen Blutkörperchen sind:

Polynukleäre Neutrophile . .	41,5 pCt.
Eosinophile	2,1 „
Lymphozyten	47,6 „
Grosse Mononukleäre	4,5 „
Myelozyten	4,3 „

14. 10. Blutbefund: 35 pCt. Hämoglobin, 1600000 Erythrozyten, 3000 Leukozyten.

1) Der Fall ist von H. Hirschfeld vom Gesichtspunkte der aleukämischen Myelose aus bereits veröffentlicht.

Allmählich werden die Beschwerden der Pat. geringer. Hin und wieder noch Schmerzen in den Beinknochen, im ganzen jedoch Wohlbefinden. Objektiv ist der Zustand unverändert. Wiederholt gemachte Blutabstriche zeigen stets die erwähnten Veränderungen: schwere sekundäre Anämie und unter den weissen Blutkörperchen ab und zu Myelozyten.

28. 3. 1913. Die Pat. wird auf ihren Wunsch entlassen. Sie hat seit der zweiten Aufnahme ins Krankenhaus 6 Pfund an Gewicht zugenommen. Ausser ab und zu auftretenden Schmerzen in den Arm- und Beinknochen, die auch, ebenso wie das Sternum, beim Beklopfen sehr schmerzhaft sind, fühlt sie sich beschwerdefrei. Eine Bestimmung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehalts ist damals leider nicht ausgeführt worden. Es ist aber eine bedeutende Aufbesserung anzunehmen; denn als die Pat. wegen heftiger, stechender Knochenschmerzen am 31. 5. das Krankenhaus wieder aufsuchte, war der Blutbefund: 60 pCt. Hämoglobin, 2900000 Erythrozyten, 5000 Leukozyten. An Körpergewicht hatte sie seit der Entlassung 12 Pfund abgenommen. Während des Aufenthalts im Krankenhaus trat anfänglich eine Besserung ein; während der ersten Monate Geringerwerden der Beschwerden.

16. 8. Blutbefund: 60 pCt. Hämoglobin, 3150000 Erythrozyten, 4100 Leukozyten. Dann aber bald schnell zunehmende Kachexie und Anämie.

15. 9. 30 pCt. Hämoglobin, 1550000 Erythrozyten.

28. 10. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Ausgedehnte Karzinommetastasen des Röhrenknochenmarks, der Knochen und der Dura mater cerebri, an der Konvexität in die Hirnsubstanz wuchernd. Metastasen in den bronchialen Lymphgefässen der Lungen. Ausgedehnte Pleuritis carcinomatosa. Lymphadenitis carcinomatosa der Hals-, Mediastinal-, Axillar- und Retroperitonealdrüsen.

Pulpöse Hyperplasie der Milz; Hydronephrose der linken Niere; Karzinomverschluss des linken Ureters. Submuköse Karzinommetastasen des Magens. Leber frei. Zirrhose des Pankreas. Karzinommetastasen in den Ovarien und in der Glandula thyreoidea.

2. P. Sp., 18jähriger Telegraphenbote, aufgenommen am 29. 5. 1911. Die Familienanamnese ist ohne Besonderheiten. Vor dreiviertel Jahren bemerkte der Pat. eine diffuse Anschwellung des rechten Oberschenkels. Allmählich bildete sich eine indolente Schwellung der rechten Leistendrüsen, die exzidiert wurden. Bald danach bildeten sich zahlreiche neue Tumoren, das ganze rechte Bein schwoll an, Auftreten war vor Schmerzen nicht möglich. Der Pat. hat schon 14 Tage zu Hause gelegen. Jetzt hat er heftige ziehende Schmerzen im rechten Oberschenkel.

Status bei der Aufnahme: Mittelgrosser, etwas magerer junger Mann, Hautfarbe: fahl, gelblich.

Cor: Töne nicht ganz rein, II. Pulmonalton akzentuiert. Pulmones: ohne Besonderheiten.

Abdomen: In der rechten Leistenbeuge zahlreiche glänzende, blaurot verfärbte Tumoren von Bohnen- und Taubeneigrösse; die grösseren weicher, die kleineren ziemlich hart. Auch links eine Reihe ebensolcher Tumoren, ausserdem eine weiche walnussgrosse Drüse. Der untere Teil des Abdomens ist auf beiden Seiten, besonders rechts, derb infiltriert. Starkes Oedem des Penis und des Skrotums.

Der rechte Oberschenkel ist elephantiastisch verdickt, Haut straff gespannt, Unterschenkel und Fuss stark ödematös.

31. 5. Blutbefund: 53000 Leukozyten, meist polymorphkernige Neutrophile mit nur wenig gelappten Kernen. 4 pCt. Myelozyten. Andeutung von Anisozytose und Poikilozytose der roten Blutkörperchen; einzelne Normoblasten.

6. 6. Im Punktat eines der Hauttumoren in der rechten Unterbauchgegend finden sich Zellen mit homogenem Protoplasma und gut färbbarem Kern von lockerer Struktur mit grossem Kernkörperchen — offenbar Tumorzellen.

Drainage des rechten Beins mit zwei Kanülen, je einer in Ober- und Unterschenkel. In 24 Stunden fliessen 8 Liter einer klaren, grüngelb gefärbten Flüssigkeit ab.

12. 6. Das rechte Bein ist noch immer ödematös, doch ist die starke Spannung durch die vor zwei Tagen entfernte Drainage beseitigt.

Die Tumoraussaat auf der Haut macht Fortschritte: ausser den nussgrossen Tumoren treten allenthalben glasige, graurote Knötchen bis zu Linsengrösse in der Haut der Unterbauchgegend und des rechten Oberschenkels auf. Darunter sind in der Tiefe knotige Tumoren durchzutasten. Die ödematöse Durchtränkung der Skrotal- und Präputialhaut hat nachgelassen.

Herzaktion beschleunigt.

Der Gesichtsausdruck des Pat. ist schwer leidend. Verfall offenbar in raschem Fortschreiten begriffen.

13. 6. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Periostales Sarkom des rechten Oberschenkels mit massenhaften Metastasen im Knochenmark. Milzschwellung. Metastasen in Haut, Lymphdrüsen, Knochen, Lungen, Leber, Milz, Harnblase.

Als Ursache für die Veränderung des Blutbildes bei malignen Tumoren ist die Metastasenbildung in der Markhöhle der Knochen angenommen worden.

Die Tumormetastasen siedeln sich entweder als Knoten oder diffus infiltrierend mit Vorliebe an den Stellen an, wo beim Erwachsenen gewöhnlich das rote Mark sitzt: in den Rumpfknochen, der Diploë der Schädelknochen und dem proximalen Teile der Röhrenknochen. Das blutbildende Mark wird durch die wachsenden Metastasen verdrängt, dann aber auch qualitativ verändert; da es nun nicht mehr imstande ist, in normaler Weise zu funktionieren, kommt es zur Anämie, zur überstürzten Bildung von roten Blutkörperchen und zum Austritt unreifer roter und farbloser Elemente ins Blut. Das vorhandene Fettmark wandelt sich in lymphoides um, und dieses produziert nun neue Blutelemente. Reicht auch das umgewandelte Mark infolge der Ausdehnung der Tumoren nicht mehr für die Blutbildung aus, so beteiligen sich Milz und wohl auch Lymphdrüsen an der Regeneration des Blutes.

Infolge der Knochenmarkstumoren entsteht also Einschränkung der Blutbildung an den ursprünglichen Stätten, Behinderung der Regeneration und Umlenkung in andere Bahnen, die nicht so regelmässig funktionieren, daher auch abnorme Zellen in das Blut hinaustreten lassen (Sternberg).

Epstein[1]) ist der Ansicht, dass es Stoffwechselprodukte der malignen Tumoren sind, welche im Sinne der negativen Chemotaxis eine Ausstossung der auswanderungsfähigen Elemente des Knochenmarks bewirken. Damit findet aber die Anämie keine Erklärung. Es ist auch nicht einzusehen, weshalb bei Bildung derselben Tumoren ausserhalb des Knochenmarks nur in ganz seltenen Fällen geringe Mengen von Myelozyten im Blute gefunden worden sind.

1) J. Epstein, Blutbefunde bei metastatischer Karzinose des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Med. 1896. Bd. 30. S. 121.

Frese[1]) nimmt einen übermässig starken Zerfall der Erythrozyten unter der Einwirkung des Tumorgiftes an. — Daher auch die bei Sektionen oft festgestellte Siderose der Organe. — Das blutbildende Gewebe könne also einmal wegen der Raumbeschränkung durch die Tumormetastasen, dann aber auch wegen des vermehrten Unterganges der Blutkörperchen nicht schnell genug Ersatz schaffen und lasse daher unreife Elemente ins Blut übertreten.

Diese Erklärung gewinnt grosse Wahrscheinlichkeit durch eine Mitteilung von Dieballa und Entz[2]): Es wurde ein Blutbefund festgestellt, der nach den bisherigen Erfahrungen ausgedehnte Metastasenbildung im Knochenmark erwarten liess. 10 pCt. Myelozyten mit dem Bilde schwerer sekundärer Anämie. Bei der Sektion jedoch fanden sich nur 4 bis 5 bohnen- bis pflaumengrosse Knochenmarksmetastasen. Nahezu alle Knochen wurden auf das Genauste untersucht. Damit scheint der Beweis erbracht, dass nicht allein Verdrängung des blutbildenden Gewebes durch die Geschwulstmassen die myeloide Umwandlung des übrig gebliebenen Knochenmarks bzw. der Milz und Lymphdrüsen bewirken und dadurch zu der charakteristischen Blutveränderung führen kann.

In der Literatur finden sich einige Andeutungen, aus denen hervorzugehen scheint, dass besonders in Fällen von osteoplastischer Knochenmarksmetastasenbildung die myeloide Umwandlung der Milz ausgeprägt ist, während sie in Fällen von nicht osteoplastischer Metastasierung fehlen kann. Ob die osteoplastische Natur der Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren in Beziehung steht zu der myeloiden Umwandlung der Milz, ist zur Zeit noch nicht zu entscheiden. Bei den meisten Autoren sind keine Angaben darüber vorhanden.

Dieballa und Entz ziehen aus ihrer Beobachtung die Schlussfolgerung: Anämie und mächtige Vermehrung der Myelozyten kann in Ausnahmefällen auf die Geschwulsttoxine bzw. auf die durch dieselben verursachte biologische Reaktion des Knochenmarks zurückzuführen sein. Myelozyten in höherer Anzahl im Blute bei sekundärer Anämie rechtfertigt zwar die Annahme eines malignen Tumors mit Knochenmarksmetastasen; über deren Ausdehnung jedoch lassen sich aus dem Blutbefund keine Schlüsse ziehen.

Eine weitere Einschränkung der Bewertung des Blutbefundes für die Diagnose: maligner Tumor mit Knochenmarksmetastasen erscheint geboten nach der Beobachtung zweier anderer Fälle des Krankenhauses Moabit. In beiden Fällen sind während des Lebens ausgedehnte Metastasenbildungen im Skelettsystem röntgenologisch einwandfrei festgestellt, in einem Falle durch die Sektion bestätigt worden. (Im anderen Falle

1) O. Frese, Ueber schwere Anämie bei metastatischer Knochenkarzinose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. Bd. 68. S. 387.

2) Dieballa und Entz, Leukämieähnliches Blutbild bei einer bösartigen Geschwulst. Fol. haematolog. Archiv. 1913. Bd. 15. S. 59.

konnte aus äusseren Gründen eine Sektion nicht stattfinden.) In beiden Fällen jedoch haben wiederholte Blutuntersuchungen, abgesehen von geringer Anisozytose und Poikilozytose, normalen Blutbefund ergeben.

3. Frau M. U., 46 Jahre alt, aufgenommen am 22. 4. 1911. Pat. ist früher nie ernstlich krank gewesen. Vor $^3/_4$ Jahren wurde sie wegen einer Geschwulst — offenbar Karzinom — an der Brust operiert. Seit einiger Zeit klagt sie über Schmerzen im Genick, die in den letzten Tagen so heftig geworden sind, dass sie deswegen das Krankenhaus aufsuchte.

Status bei der Aufnahme: Kleine, mittelkräftig gebaute Frau in reduziertem Ernährungszustand. Rechte Mamma amputiert: an ihrer Stelle eine lange Narbe, die bis in die Achselhöhle hineinführt. Thorax breit, gut gewölbt. Mässige Kyphose im Bereiche der Halswirbelsäule, die beim Beklopfen und bei einfacher Palpation sehr schmerzempfindlich ist.

Cor: ohne Besonderheiten.

Pulmones: Ueber beiden Spitzen ziemlich erhebliche Schallverkürzung und verschärftes Vesikuläratmen.

Abdomen: nirgends druckempfindlich, palpatorisch nichts Pathologisches.

Urin und Stuhl: ohne Besonderheiten.

Nervensystem: ohne pathologischen Befund.

Röntgenbild: „Karzinommetastasen in Halswirbelsäule, Scapula, Clavicula, Humerus."

Andere Röntgenbilder (Dr. Max Cohn) zeigen zahlreiche, ausgedehnte Metastasen im gesamten Knochensystem: Wirbelsäule, Rippen, Beckenknochen, Oberschenkel.

Der Blutbefund zeigt keine Abweichung von der Norm.

4. 6.: Der Befund ist bis vor einigen Tagen stationär geblieben. Dauernd Klagen über Schmerzen im Genick, im Kreuz und in den Schultern. An den Knochen keine Veränderungen zu tasten. Pat. konnte ausserhalb des Bettes sein und war meist euphorisch. Seit vorgestern ist der linke Fuss geschwollen, rotblau verfärbt, fühlt sich kalt an. Puls der Arteria dorsalis pedis nicht zu tasten. (Embolischer Verschluss der Arterie.) Rapider Kräfteverfall.

Exitus letalis.

4. Frau F. R., 44 Jahre alt, aufgenommen am 7. 6. 1911. Vor 13 Jahren Nierenentzündung und Blaseneiterung. Vor 8 Jahren bemerkte die Pat. in der linken Brust einen harten Knoten, der, ohne Schmerzen zu bereiten, allmählich grösser wurde. Vor 5 Jahren deswegen Abtragung der linken Brust. Seit 2 Jahren indolente kleine Geschwulst in der rechten Mamma. Seit derselben Zeit Schmerzen in der linken Hüfte und im linken Bein. Seit 3 Monaten auch in der Brust Schmerzen.

Status bei der Aufnahme: Mässig genährte Frau. An der linken Brustseite Narbe von der Mammaamputation. Im Verlauf der Narbe mehrere harte, erbsengrosse, druckempfindliche Knötchen. In der rechten Mamma hühnereigrosser, harter, höckriger Tumor. In der rechten Axillar- und in beiden Infraclaviculargruben harte, vergrösserte druckempfindliche Drüsen.

Cor: normale Grenzen: systolisches Geräusch an der Spitze, 2. Aortenton verstärkt.

Puls regelmässig, 115 pro Minute. Temperatur 37,2.

Pulmones: Leicht tympanitischer Perkussionsschall über beiden Spitzen und Oberlappen. Hinten unten beiderseits Dämpfung bis zum Angulus scapulae: leises, unbestimmtes Atmen.

Abdomen und Nervensystem: ohne pathologischen Befund.

Druckempfindlichkeit der Beckenknochen, unsicherer Gang: Hüftgelenke frei beweglich.

Röntgenaufnahme der Beckenknochen ergibt zahlreiche Karzinommetastasen in denselben wie auch im Kreuzbein, in den Lendenwirbeln und Oberschenkeln.

Das Blutbild ist, abgesehen von geringer Anisozytose und Poikilozytose der Erythrozyten, normal. (Dr. H. Hirschfeld.)

Im Verlaufe der Krankheit geht die Pleuritis bald zurück, der übrige Befund bleibt zunächst unverändert bestehen. Nach drei Monaten zeigt das Röntgenbild, dass die Tumormassen in Becken und Oberschenkeln grösser geworden sind. Allmählich bildet sich eine Kyphoskoliose aus, es treten Hautmetastasen in der Operationsnarbe, an der linken Wange, auf dem rechten Scheitelbein auf. Adynamie und Kachexie nehmen immer mehr zu, aber erst im Dezember 1913 erfolgt der Exitus letalis.

Wiederholte Röntgenaufnahmen ergeben: „Schwere Erkrankung des ganzen Skelettsystems durch ausgedehnte Karzinommetastasen."

Das bis zum Exitus von Herrn Dr. Hirschfeld beobachtete Verhalten des Blutes ergab keine wesentliche Abweichung von der Norm.

Sektionsbefund: Ausgedehnte metastatische Karzinose, besonders des Knochenmarks und der Knochen nach Mammakarzinom. Verkrümmungen des Beckens und der Wirbelsäule. An wenigen Stellen der Röhrenknochen myeloides Mark. Karzinommetastasen der Haut, der Pleura, des Peritoneums, der Lymphdrüsen, der Leber, der Ovarien.

Aus der Beobachtung dieser beiden Fälle geht hervor, dass bei malignen Tumoren mit zahlreichen Knochenmarksmetastasen die beschriebene charakteristische Blutveränderung auch ausbleiben kann. Leider liegen genauere mikroskopische Befunde nicht vor; es muss also die Frage offen gelassen werden, ob die Regeneration des Blutes auf das zum geringen Teil von Metastasen freigebliebene Knochenmark allein zurückzuführen war, oder ob sich andere Organe, myeloid umgewandelt, an der Blutregeneration beteiligt haben. Es liegt die Annahme nahe, dass es sich um Tumoren gehandelt hat, deren Stoffwechselprodukte nur geringen Untergang von Erythrozyten bewirkt haben. (Für die „Benignität" des Karzinoms in diesem Falle spricht auch der langsame Verlauf.) Infolgedessen ist ein grösserer Reiz des Knochenmarks zu überstürzter Blutneubildung und zu Ausstossung von Myelozyten ausgeblieben.

Genaue Beobachtung des Blutbefundes in Fällen von röntgenologisch festgestellten Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren wäre sehr erwünscht zur Klärung der zur Zeit noch nicht zu beantwortenden Frage, weshalb in der Mehrzahl der Fälle, auch bei geringer Ausdehnung der Metastasen, ein charakteristischer Blutbefund vorliegt, während er andererseits bei weitgehendster Metastasierung des ganzen Skelettsystems fehlen kann.

Zusammenfassung.

Das Auftreten von Myelozyten in Mengen von mehreren Prozenten im Blute kachektischer Individuen, besonders solcher mit einem nachweisbaren malignen Tumor, neben dem Symptomenbild schwerer sekundärer Anämie mit meist auffällig grossen Mengen von Normoblasten, bisweilen auch Megaloblasten, mit oder ohne gleichzeitige Leukozytose spricht auch beim Fehlen sonstiger Symptome mit grosser Wahrscheinlichkeit für das

Vorhandensein von Knochenmarksmetastasen eines malignen Tumors. Ueber die Ausdehnung derselben lassen sich aus dem Blutbefund keine Schlüsse ziehen. In zweifelhaften Fällen ist nur der positive Blutbefund diagnostisch verwertbar. Auch in Fällen von ausgedehnter Knochenmarksmetastasierung kann das Blutbild völlig normal bleiben.

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Klemperer sowie Herrn Dr. H. Hirschfeld spreche ich meinen aufrichtigsten Dank aus für die Anregung zu dieser Arbeit und auch für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung derselben.

Literatur.

1) Braun, Ueber osteoplastisches Karzinom der Prostata. Wiener med. Wochenschrift. 1896. S. 481. — 2) Dieballa und Entz, Leukämieähnliches Blutbild im Anschluss an eine bösartige Geschwulst. Fol. haematol. Arch. 1913. Bd. 15. S. 59. — 3) Ehrlich und Grawitz, Beobachtungen über einen Fall von perniziöser progressiver Anämie mit Sarkombildung. Charité-Ann. Bd. 5. S. 198. — 4) Epstein, Blutbefunde bei metastatischer Karzinose des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Med. 1896. Bd. 30. S. 121. — 5) Frese, Ueber schwere Anämie bei metastatischer Knochenkarzinose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. Bd. 68. S. 387. — 6) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 1902. S. 625. — 7) Harrington und Teacher, Glasgow med. journ. April 1910. — 8) Harrington und Kennedy, Bone-marrow metastases and anaemia. The Lancet. 8. Febr. 1913. — 9) H. Hirschfeld, Ueber Blutbefunde bei Knochenmarkstumoren. Fortschr. d. Med. 1901. Bd. 19. Nr. 29. — 10) Israel und Leyden, Berliner klin. Wochenschr. 1890. S. 231. — 11) Kast, Hyper- und metaplastische Hämatopoëse bei universeller Karzinose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 76. S. 48. — 12) Kurpjuweit, Zur Diagnose von Knochenmarksmetastasen bei malignen Tumoren aus dem Blutbefund. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 77. S. 553. — 13) Reinbach, Ueber das Verhalten der Leukozyten bei malignen Tumoren. Arch. f. klin. Chir. 1893. Bd. 46. S. 486. — 14) Roman, Ein Beitrag zu den metastatischen Tumoren des Skelettsystems. Zieglers Beitr. 1912. Bd. 53. S. 69. — 15) Rotky, Ueber einen Fall von Knochenkarzinose, der unter den Erscheinungen der perniziösen Anämie verlief. Prager med. Wochenschr. 1906. Nr. 3. — 16) Schleip, Zur Diagnose von Knochenmarkstumoren aus dem Blutbefund. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59. S. 261. — 17) Sternberg, Vegetationsstörungen und Systemerkrankungen der Knochen. Nothnagel. VII. 2.

Lebenslauf.

Verfasser, Johannes Stanislaus Erich von Roznowski, katholischer Konfession, wurde am 17. September 1889 zu Berlin geboren als Sohn des Arztes Stanislaus von Roznowski. Seine Schulbildung genoss er auf dem Leibniz-Gymnasium zu Berlin, wo er am 3. März 1908 das Zeugnis der Reife erhielt. Am 14. April desselben Jahres wurde er an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikuliert, wo er zehn Semester Medizin studierte. Im Sommer 1910 bestand er daselbst die ärztliche Vorprüfung und im Herbst 1913 das medizinische Staatsexamen. Vom 15. Dezember 1913 bis zum 1. August 1914 war er als Medizinalpraktikant am Krankenhause Moabit in Berlin, auf der I. inneren Abteilung des Herrn Geh. Med.-Rats Prof. Dr. Georg Klemperer, beschäftigt. Am 3. August 1914 wurde ihm die Approbation als Arzt erteilt; seitdem ist er als Volontärarzt derselben Abteilung im Krankenhaus Moabit tätig.

Seine akademischen Lehrer waren: Albu, B. Baginsky, G. v. Bergmann, Bier, Flügge, Franz, Freund, Friedmann, Gabriel, Gottschalk, Greeff, Haike, Heffter, O. Hertwig, Heubner, His, Killian, Kraus, Lesser, M. Michaelis, Nernst, Oestreich, Orth, Pagel, Passow, Rubens, Rubner, Salkowski, Schmieden, Schwendener, F. Strassmann, H. Virchow, Waldeyer, Ziehen.